Paris 1971

UNIVERSITÉ RENÉ-DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE NECKER - ENFANTS-MALADES

108

ANNÉE 1971

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Paul, Isia CZERNICHOW

né le 22 avril 1940 à Rouen

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

SÉCRÉTION DE L'HORMONE DE CROISSANCE PENDANT LE SOMMEIL CHEZ L'ENFANT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Président : M. Pierre ROYER, Professeur

UNIVERSITE RENE-DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE NECKER - ENFANTS-MALADES

ANNEE 1971 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Paul, Isia CZERNICHOW

né le 22 avril 1940 à Rouen

Interne des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

SECRETION DE L'HORMONE DE CROISSANCE PENDANT LE SOMMEIL CHEZ L'ENFANT NORMAL ET PATHOLOGIQUE

Président : M. Pierre ROYER, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur ROYER,

dont j'ai l'honneur d'être l'élève, et qui m'a accueilli parmi les siens.

A Monsieur le Professeur ROUX.

dont j'ai l'honneur d'être l'élève, et qui m'a

accueilli parmi les siens.

A mes maîtres dans l'internat,

Monsieur le docteur SEE

Monsieur le professeur KAPLAN

Monsieur le professeur MANDE

Monsieur le professeur MOZZICONACCI

Monsieur le professeur agrégé MINKOWSKI

Monsieur le professeur ROYER

Monsieur le professeur ALAGILLE

A mes maîtres dans l'internat,

A ceux qui m'ont permis d'être un médecin.

A ceux qui m'ont permis d'être un médecin.

INTRODUCTION

L'étude de la secrétion de l'hormone de croissance pendant le sommeil a présenté pour nous un double intérêt. Tout d'abord, il nous a semblé important de définir un phénomène bien connu depuis 1966 chez l'adulte, mais qui n'avait pas fait l'objet de description précise chez l'enfant. Nous avons donc essayé de mesurer les différents paramètres de ce phénomène qui, comme nous le verrons, ressemble tout à fait à celui qui est connu chez l'adulte, et qui semble être établi extrêmement tôt dans la vie. Deuxièmement, nous avions à notre disposition dans le service du Professeur Pierre ROYER, un matériel pathologique constitué par des enfants atteints de retard de croissance de diverse étiologie.

Nous avons étudié les variations nycthémérales de l'hormone de croissance chez ces enfants, le but de l'étude étant double : recherche d'une dissociation possible entre les stimuli connus de la secrétion de l'hormone, et la secrétion nycthémérale, et, mise en évidence de régulation aberrante de la secrétion de la somathormone touchant essentiellement ou exclusivement la secrétion nocturne. Disons tout de suite que nous n'avons pas rencontré de tels faits : il semble exister un parallélisme étroit entre les divers mécanismes de stimulation de la secretion somatotrophique ; Nous n'avons pas mis en évidence de manifestation pathologique de la croissance liée à un dérèglement exclusif de la secrétion nocturne de la somathormone.

Dans la première partie de notre travail, nous décrivons le protocole de notre étude, la technique de dosage de la somathormone et le matériel d'étude. Nous donnerons ensuite les résultats obtenus

... / ...

chez l'enfant normal et pathologique. Nous donnerons à chaque fois les corrélations que nous avons pu établir avec les variations plasmatiques de somathormone au cours des épreuves de stimulation par l'arginine et l'insuline. La troisième partie du travail sera constituée par une discussion où nous rappellerons les faits connus chez l'adulte, et où nous discuterons l'intérêt clinique et physiopathologique de ce phénomène en pratique pédiatrique.

PROTOCOLE, MATERIEL ET METHODES

I - PROTOCOLE D'ETUDE

Deux types de protocoles ont été suivis.

Protocole n° 1 : Prélèvement de sang le matin à 8 heures, à jeûn ; à 20 heures, après le repas, pose d'une aiguille type "butterfly" et prélèvement de sang ; on note l'heure de l'endormissement et on prélève 30 minutes, 60 minutes et 120 minutes après l'endormissement ; prélèvement le lendemain à 8 heures. Après chaque prélèvement, le cathéter est rincé par une solution héparinée.

Protocole n° 2 : Mise en place d'une aiguille "butterfly" le matin à 8 heures. L'aiguille est placée à l'avant-bras et attachée de façon qu'elle ne gêne pas l'enfant qui pourra ainsi aller et venir sans trop de contrainte. On prélève le sang toutes les heures.

A chaque fois, on prélève 2 à 3 ml de sang qui est, soit conservé quelques heures à + 4°C, soit immédiatement centrifugé et le sérum est stocké à - 20°C, pour dosage de STH.

Dans tous les cas, la difficulté extrême vient des problèmes de détermination de l'heure de l'endormissement et de la qualité du sommeil.

Nous n'avons pas pu disposer d'enregistrement électro-encéphalographique, qui permet de connaître ces paramètres avec une relative confiance. Nous le regrettons à peine, car le matériel électro-encéphalographique aurait rendu difficile l'obtention d'un sommeil spontané.

L'heure de l'endormissement a dont été chaque fois estimée par deux observateurs qui venaient voir fréquemment l'enfant. A chaque prélèvement, on a aussi estimé la profondeur du sommeil.

... / ...

D'autre part, chaque fois, le sommeil obtenu a été un sommeil spontané. Nous n'avons pas utilisé de barbituriques ou de somnifères dans cette étude que nous voulions physiologique. Ce choix de parti pris, que nous avons cru nécessaire, a rendu parfois difficile l'obtention du sommeil chez certains enfants, nerveux ou effrayés par l'aiguille placée à demeure.

II - MATERIEL D'ETUDE

1° Groupe d'enfants normaux

Il s'agissait d'enfants hospitalisés pour des raisons variées, rhinopharyngites, bronchiolites, etc... Dans tous les cas, ils ont été étudiés à la fin de leur brève hospitalisation, à distance de l'épisode aigu.

17 enfants ont été étudiés.

13 enfants avaient plus de 3 ans, et 4 moins de 3 ans.

5 d'entre eux ont été étudiés de manière séquentielle toutes les heures ; le premier protocole a été appliqué aux 12 autres.

2° Insuffisants rénaux

9 malades atteints d'insuffisance rénale très sévère ont été étudiés. Les étiologies sont variées et ne seront pas détaillées. Leur azotémie est à 2 g ou au-dessus. 3 d'entre eux sont en hémodialyse chronique. L'âge de ces malades varie entre 2 ans 7 mois et 16 ans 11 mois.

3° Insuffisance ante hypophysaire.

9 malades atteints de déficit en hormone de croissance ont été étudiés. Voici, en quelques mots, l'histoire de chacun.

Malade n° 1 ; mesure 150 cm à 19 ans.

Réglée à l'âge de 13 ans jusqu' à 14 ans ; arrêt des règles et galactorrhée. Adénome à prolactine opéré fin 1969. Tissu hypophysaire laissé en place.

En 1968, secrète sous insuline de la STH (maximum 7 ng).

Janvier 1970 : aucune secrétion sous arginine.

Mars 1971 : sous arginine, maximum à 3,7 ng ;
sous insuline, maximum à 5 ng.

... / ...

Malade n° 2 : 94 cm à 10 ans 9 mois (inférieur à - 4 D. S.).

Insuffisance hypothalamo-hypophysaire globale. Déficit prouvé en TSH, ACTH, STH (valeurs plasmatiques inférieures à 3 ng sous stimulation par arginine et insuline).

Malade n° 3 : Mesure 124 cm à 11 ans.

Déficit en STH avec hypoglycémie. Déficit possible en TSH.

Taux plasmatique de STH inférieur à 3 ng au cours des épreuves de stimulation par arginine et insuline.

Malade n° 4 :

Déficit isolé en STH.

Valeur plasmatique de STH inférieure à 1,5 ng aux épreuves de stimulation par arginine et insuline.

Malade n° 5 :

Déficit isolé et familial en STH.

Valeurs plasmatiques de STH maximales sous arginine 4.5 et sous insuline 4.2.

Malade n° 6 : Mesure 84 cm à 4 ans 4 mois (- 4 D. S.)

Déficit isolé en STH.

Taux plasmatiques de STH inférieurs à 1.5 ng sous stimulation par arginine et insuline.

Malade n° 7 : Mesure 95 cm à 8 ans 8 mois.

Déficit probablement isolé en STH.

Malade n° 8 : Mesure 109,5 cm à 8 ans 11 mois (- 4,5 D. S.)

Déficit partiel en STH.

Atteint des valeurs plasmatiques de STH de 6.2 ng/ml sous arginine, et 4 ng/ml sous insuline.

Malade n° 9 : Mesure 104 cm à 8 ans 7 mois.

Déficit partiel en STH.

Valeur maximale sous arginine : 7 ng/ml, et sous stimulation insulinique : 3 ng/ml.

4° Petites tailles

Malade n° 10 :

Phénotype turnérien male. Rétrécissement aortique. Caryotype normal. Petite taille (- 2 D. S.).

Secrétion normale de STH, atteignant 11 ng sous arginine et 7,5 ng sous insuline.

Malade n° 11 :

Hypercalcémie idiopathique avec lithiase rénale. Petite taille (- 2 D. S.). STH : 9 ng sous arginine et 6 ng sous insuline.

... / ...

Malade n° 12 :

Petite taille idiopathique.

121 cm à 11 ans 2 mois.

Age osseux : 9 ans.

Maximum sous stimulation insulinique : 12 ng.

III - METHODES

Dosage radio-immunologique

Les concentrations plasmatiques en STH sont mesurées par une méthode radio-immunologique dérivée de celle proposée par BERSON et YALOW (18) et modifiée dans le laboratoire du Professeur ROSSELIN. La quantité minimale détectée par cette méthode est de 1.5 ng/ml. Le sérum anticorps est actuellement utilisé à une dilution finale de $2 \cdot 10^{-6}$.

Le marquage de la STH à l'iode 131 est fait dans le laboratoire du Centre National de Transfusion Sanguine, selon une technique dérivée de celle de HUNTER et GREENWOOD (19). Les activités spécifiques varient ainsi autour de 400 µci/ug.

La courbe standard est établie avec la préparation de WILHELMI.

La séparation de l'hormone libre et de l'hormone liée est réalisée par la technique d'adsorption sur terre de FOWLER (12).

Test de stimulation

La stimulation hypoglycémique est induite par l'introduction intra-veineuse de 0.1 U à 0,075 U d'insuline ordinaire.

Le test à l'arginine comporte une perfusion passée en 30 minutes d'une solution de chlorhydrate de l-arginine à 62,5 g/l passée à raison de 25 g d'arginine par 1.73 m^2 de surface corporelle. Ce test n'a pas été appliqué aux insuffisants rénaux, car il représentait une charge acide trop importante.

Un certain nombre de tests ont été faits selon la méthode de PENNY et BLIZZARD (20), en couplant dans la même matinée et successivement, le test à l'arginine et le test à l'insuline.

... / ...

RESULTATS

I - ENFANTS NORMAUX

1° Caractéristiques de la secrétion de sommeil de l'hormone

Le graphique n° 1 illustre bien la variation du taux plasmatique de STH chez quatre enfants lors du sommeil et de la veille. La figure représente un dosage toutes les heures et toutes les demi-heures, dans les premières heures du sommeil de la STH chez deux filles de 2 et 5 ans, et chez deux garçons de 10 ans, et ceci sur une période de 36 heures.

Les repas ont été à peu près comparables chez tous ces enfants, tant par leur composition que par l'heure à laquelle ils ont été pris d'un jour à l'autre.

On peut voir que chez ces quatre enfants, la secrétion de STH survient très tôt après le début du sommeil, entre 30 et 60 minutes après le début de l'endormissement. Le pic de secrétion est brutal et ce pic est habituellement unique, bien que l'on puisse parfois observer de petites "ondes" d'intensité moins importante dans le courant de la nuit.

Cette secrétion n'est pas spécifique du sommeil de nuit. On peut voir sur le graphique que le premier sujet a présenté lors des deux après-midis consécutives étudiées, un pic de STH entre 15 heures et 17 heures, lors du sommeil de la deuxième après-midi. Les autres sujets présentent également des pics de STH lorsqu'il y a sommeil d'après-midi. La précocité de ce pic par rapport au repas de midi exclut toute relation possible avec le repas.

Nous avons étudié le caractère reproductible de ce phénomène en mesurant la STH lors du sommeil de deux nuits consécutives. On peut voir sur le tableau I que le phénomène est relativement bien reproductible, qu'il s'agisse d'aspect général de la courbe, ou qu'il s'agisse des valeurs maxima atteintes et du moment où elles

... / ...

PIC DE SECRETION LORS DU SOMMEIL

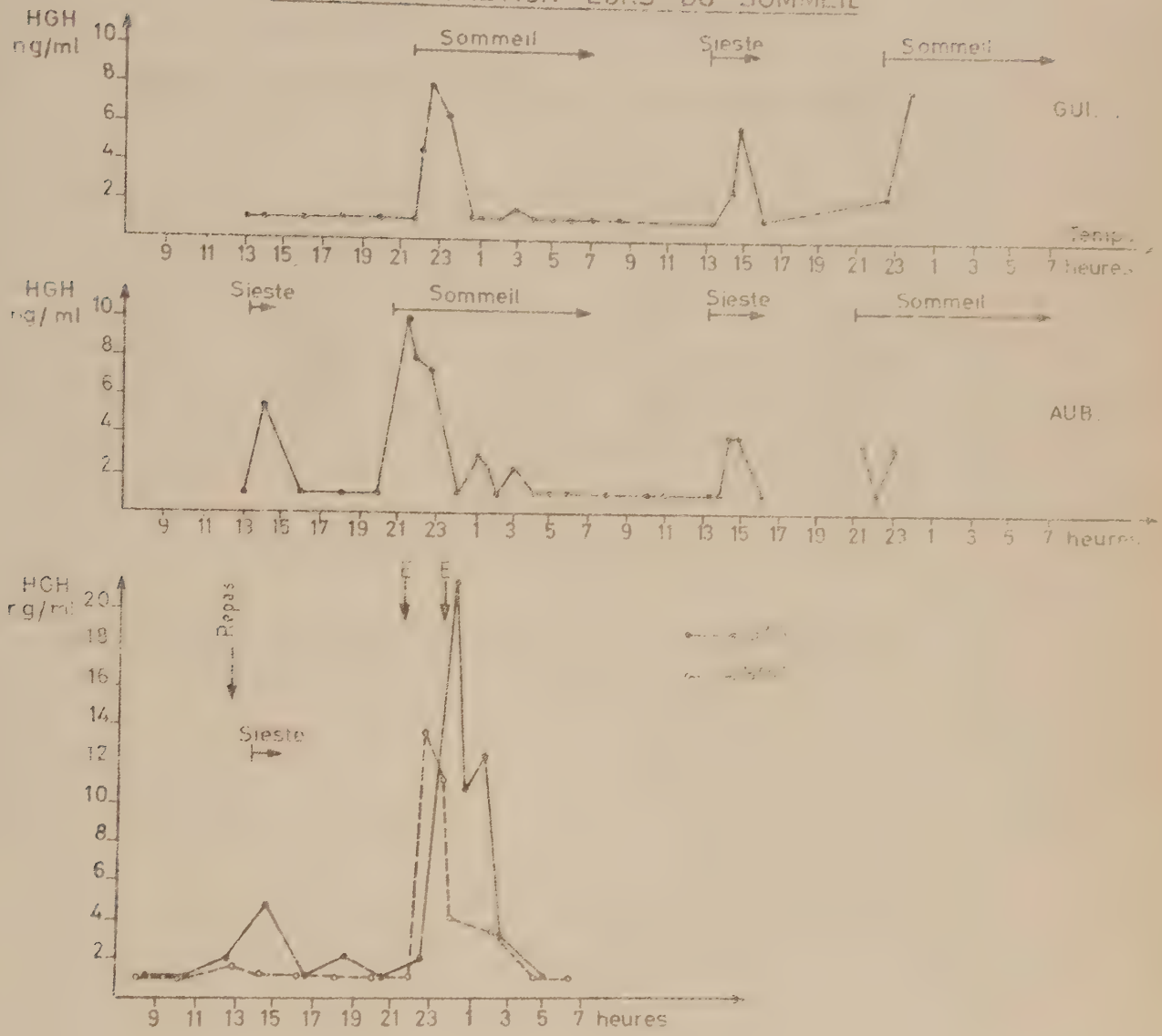

TABLEAU I

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml)

AU COURS DE DEUX NUITS CONSECUTIVES CHEZ TROIS MALADES

	20 heures	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn
Nuit 1	< S ✱	10.0	8.0	7.5
Nuit 2	< S	3.5	NF	3.5
Nuit 1	< S	4.5	8.0	6.5
Nuit 2	< S	2.5	8.0	NF
Nuit 1	< S	8.5	4.1	7.5
Nuit 2	< S	9.0	9.0	4.3

✱ S = limite inférieure de sensibilité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

surviennent par rapport à l'endormissement.

L'étude systématique de la STH pendant les premières heures de sommeil a été réalisée chez 17 enfants (tableau II et III).

Parmi ces 17 enfants, 3 n'avaient aucune variation plasmatique pendant le sommeil (17.6 p. cent).

Deux groupes sont présentés : 13 ont plus de 3 ans (tableau II) et 4 ont moins de 3 ans (tableau III). On peut voir que cette secrétion est bien établie avant l'âge de 3 ans. Le plus jeune de nos enfants étudiés avait 1 an, et c'est lui qui avait la valeur la plus élevée.

Pour ce qui est du moment où le maximum est atteint, on peut dire que : 6 enfants sur 14 atteignent leur valeur maximale 30 minutes après le début du sommeil, 6 enfants, 60 minutes après, et seulement 2, 120 minutes après le début de l'endormissement.

La moyenne des valeurs obtenues est de 11.5 $\pm$ 1.6 ng/ml ($\pm$ SEM) (Tableau V).

2° Relation entre les valeurs plasmatiques de STH pendant le sommeil et les valeurs obtenues au cours des épreuves de stimulation.

Ces valeurs sont rapportées tableau V. Les épreuves à l'insuline et à l'arginine ont été faites chez des enfants de petite taille, pour lesquels aucune cause endocrinienne n'a pu être mise en évidence.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre les valeurs de STH du début du sommeil, et les valeurs obtenues lors de tests de stimulation.

II - INSUFFISANTS RENAUX

1° Caractéristiques de la secrétion de sommeil de la STH

Nous avons étudié 9 malades ayant une insuffisance rénale sévère (tableau IV) ayant entre 2 ans 7 mois et 16 ans 11 mois. Un enfant sur 9 n'a pas eu d'élévation au début de son sommeil. Quatre enfants atteignent le maximum plasmatique 30 minutes après le début du sommeil, 3, 60 minutes après, et 1, 120 minutes après.

La moyenne des valeurs enregistrées est de 13.6 $\pm$ 1.8 ng/ml $\pm$ SEM (tableau V).

... / ...

TABLEAU II

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml) PENDANT LE SOMMEIL

ENFANTS NORMAUX DE PLUS DE TROIS ANS

AGE	SEXE	8 h	20 h	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn	8 h
3 6/12	F	< S *	< S	5.0	< S	< S	NF
4	M	< S	3.5	4.5	4.0	11.0	< S
3 7/12	M	< S	< S	< S	< S	< S	< S
4 4/12	M	< S	< S	NF	4.0	7.5	< S
14 4/12	F	< S	< S	17.0	8.0	NF	< S
3 1/12	M	< S	< S	< S	7.0	6.0	< S
10	F	< S	< S	< S	< S	< S	< S
3 10/12	M	< S	2.4	< S	20.5	6.2	2.0
10 11/12	M	< S	< S	< S	13.5	12.0	< S
13	M	< S	< S	21.0	10.0	12.0	2.0
5	F	< S	< S	10.0	8.0	7.4	< S
4	F	< S	< S	4.5	8.0	6.5	< S
4	F	< S	< S	8.5	4.1	7.5	< S

* S = limite inférieure de sensibilité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

TABLEAU III

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml) PENDANT LE SOMMEIL

ENFANTS NORMAUX DE MOINS DE TROIS ANS

AGE	SEXE	8 h	20 h	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn	8 h
2 8/12	M	< S*	< S	7.2	2.5	10.0	NF
1 1/12	F	3.5	3.8	2.8	9.0	3.8	NF
2 6/12	M	< S	2.4	15.0	3.6	13.5	< S
2 11/12	F	1.2	2.5	4.0	5.2	4.0	2.0

* S = limite inférieure de sensiblité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

TABLEAU IV

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml) PENDANT LE SOMMEIL

INSUFFISANTS RENAUX

AGE	SEXE	8 h	20 h	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn	8 h
2 7/12	M	12.5	< S*	5.5	2.0	7.0	
12 2/12	F	4.0	< S	13.5	4.5	12.0	
14 3/12	F		8.0	3.0	5.5	3.5	3.0
15 5/12	M			6.6	9.0	13.0	2.2
12	M	< S	< S	19.0	19.5	14.0	< S
4 9/12	M		16.0	21.0	12.5	13.5	< S
16 11/12	M		8.0	9.0	7.7	3.8	< S
11	F		2.0	15.5	10.5	8.5	
13 3/12	M		4.0	11.6	18.0	25.0	5.0

* S = limite inférieure de sensibilité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

2° Comparaison avec le test de stimulation à l'insuline

Nous avons trop peu de tests pour pouvoir faire une véritable comparaison (tableau V). Mais nous pouvons dire que les valeurs mesurées lors des épreuves de stimulation par l'insuline, s'inscrivent bien dans les valeurs mesurées au début du sommeil.

III - INSUFFISANCES ANTE-HYPOPHYSAIRES

1° Caractéristiques de la secrétion de sommeil de l'hormone

Les 9 malades étudiés se divisent comme suit :

- 1 adénome à prolactine de l'hypophyse (n° 1) ;
- 2 insuffisances totale ou partielle de l'ante hypophyse (malades n° 2 et 3) ;
- 6 déficits isolés en STH dont 1 représente un déficit dit "partiel" (n° 9).

Tous ces malades ont été étudiés toutes les heures sur l'ensemble du nycthémère, mais seuls les résultats présentés ne représentent que les valeurs de STH dans les deux heures qui suivent l'endormissement.

Nous pouvons voir (tableau VI) que les malades n° 2, n° 3 et n° 4 n'ont aucune secrétion significative de STH pendant le sommeil. Les 6 autres malades ont une élévation faible mais significative de STH. Ce pic de secrétion survient dans les mêmes délais que chez l'enfant normal, seule la hauteur du pic diffère : aucune valeur supérieure à 5 ng n'a été enregistrée.

2° Corrélation entre les valeurs de STH sous stimulation par arginine et insuline.

Il est impossible de présenter de véritable corrélation en valeur absolue avec les taux de STH au cours du sommeil, étant donné les chiffres très faibles qui sont enregistrés. On peut cependant remarquer plusieurs faits :

Le malade n° 1, qui un an après une hypophysectomie partielle pour adénome à prolactine voit réapparaître une élévation significative des taux de STH sous stimulation par l'arginine et l'insuline, a également une élévation d'amplitude comparable au cours du sommeil. Les malades n° 2, n° 3 et n° 4 n'ont aucune secrétion de STH lors des tests de stimulation et lors du sommeil, mais les autres malades

... / ...

TABLEAU V

PIC DE SECRETION DE STH

	ng/ml ± SEM	N
ENFANTS NORMAUX		
Arginine	10.9 ± 1.7	11
Insuline	12.9 ± 3.3	11
STH en début de sommeil	11.5 ± 1.6	17
INSUFFISANTS RENAUX		
Insuline	25-15-12.6	
STH en début de sommeil	13.6 ± 1.8	9

TABLEAU VI

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml) PENDANT LE SOMMEIL

INSUFFISANCES ANTE-HYPOPHYSAIRES

Malade n°	8 h	20 h	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn	Valeur maxima sous stimulation par Arginine	Valeur maxima sous stimulation par Insuline
1	< S*	< S	< S	4.0	1.0	4.0	5.0
2	< S	< S	< S	< S	< S	< S	< S
3	< S	< S	< S	< S	< S	< S	< S
4	< S	< S	< S	< S	< S	< S	< S
5	< S	< S	3.0	< S	3.0	4.5	4.2
6	2	< S	2.5	1.5	2.0	< S	3.1
7	< S	< S	< S	< S	2.0	2.5	< S
8	< S	< S	4.0	< S	< S	6.0	4.0
9	< S	< S	2.5	3.0	< S	12.0	3.0

* S = limite inférieure de sensibilité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

ont des valeurs pathologiques, certes, mais significativement différentes des taux de base dans les deux circonstances.

Encore une fois, ces faits doivent être appréciés avec prudence, étant donné la zone dans laquelle se situent les chiffres mesurés, mais ils nous semblent significatifs et dignes d'intérêt.

IV - PETITES TAILLES

Le tableau VII rapporte nos résultats sur trois malades caractéristiques : Le malade n° 13 a une secrétion normale de STH sous arginine et insuline, et une secrétion normale au cours du sommeil. Les malades n° 11 et n° 12, qui ont une secrétion normale de STH, ne secrètent pas d'hormone pendant le sommeil.

Ces faits seront discutés plus loin.

TABLEAU VII

TAUX PLASMATIQUES DE LA STH (ng/ml) PENDANT LE SOMMEIL

PETITES TAILLES

Malade n°	8 h	20 h	+ 30 mn	+ 60 mn	+ 120 mn	Valeur maxima sous stimulation par Arginine	Insuline
11	< S*	0	0	1.5	2.5	9.0	7.0
12	< S	0	0	4.0	1.5	11.0	7.5
13	< S	10.5	14.6	12.0	8.0	NF	12.0

* S = limite inférieure de sensibilité de la méthode :
S = 1.5 ng/ml

DISCUSSION

I - ETUDE DE LA LITTERATURE - CONCEPTIONS ACTUELLES DE LA SECRETION DE SOMMEIL DE L'HORMONE DE CROISSANCE

1° Analyse du phénomène

Les facteurs qui règlent les taux circulants de STH ont été bien et largement étudiés. On connait l'influence de l'hypoglycémie, de certains amino-acides, de l'effort musculaire. On peut obtenir également une secrétion de STH par toute une série de stimuli non physiologiques comme le choc opératoire, l'infusion de certains pyrogènes, l'injection de doses importantes d'ACTH.

Les relations de l'hormone de croissance avec le sommeil ont été observées et étudiées assez récemment. HUNTER et coll.(1, 1 bis), ont fait des mesures heure par heure, de la STH dans le plasma pendant le jour, et des mesures plus espacées pendant la nuit. Ils ont observé un pic de STH pendant la nuit, et ont émis l'hypothèse que ce pic de secrétion pouvait être lié au jeûne prolongé nocturne, et au besoin en acides gras libres.

Une étude plus précise a été faite par QUABBE et coll. (2). Ils ont mis en évidence des "pics" de STH pendant la nuit, et bien que leurs observations soient purement cliniques, ils ont noté une relation entre les pics et la profondeur du sommeil. Ils ont également mis en évidence le fait que les taux nocturnes de STH n'avaient aucune relation avec l'hypoglycémie ou avec les taux circulants de NEFA. C'est sûrement TAKAYASHI et coll. (3) qui ont apporté la contribution la plus précise à l'étude de la régulation de la STH dans ses rapports avec le sommeil.

L'étude a porté sur 8 adultes et a comporté le dosage à 30 minutes d'intervalle de la STH, de l'insuline, du cortisol et du glucose en même temps qu'un enregistrement électro-encéphalographiqu

... / ...

continu permettait d'apprécier la qualité du sommeil. Chez 7 sujets normaux, un pic de secrétion de STH a été observé, contemporain du début du sommeil profond (stade 3 et 4). Des pics d'amplitude plus faible ont été observés dans le courant de la nuit. Les auteurs ont surtout fait l'observation fondamentale que le pic de secrétion est contemporain du sommeil, et que lorsque l'on retarde d'une nuit à l'autre l'endormissement de quatre à cinq heures, le pic de STH survient toujours au début du sommeil. Il ne s'agit donc pas d'un rythme circadien comme celui du cortisol, mais bien d'une régulation sous la dépendance de l'état de sommeil. Ce fait a été mis en évidence plus tard (4).

Comme QUABBE, TAKAHASHI montre l'absence de relation avec l'insuline, le cortisol et le glucose.

2° Mécanisme de la secrétion - Signification

A partir de ces observations princeps, les études des relations STH - sommeil ont porté dans quatre directions :

a) Les relations de ce pic de secrétion avec les différentes étapes électriques du sommeil ;

b) la régulation de cette secrétion ;

c) le mécanisme qui est à l'origine de cette secrétion ;

d) sa signification.

a) Différents auteurs (3, 4, 14), ont pu mettre en évidence une relation étroite entre la secrétion de STH et la présence de sommeil profond : stade 3 ou 4, appelé encore par les auteurs anglais "slow wall sleep" ou "S. W. S.". Il semble y avoir même une relation entre la profondeur du sommeil et l'intensité des pics. Les taux circulants les plus élevés sont observés lors du sommeil le plus profond, en début de sommeil, alors que les pics ultérieurs auront une amplitude bien moins grande.

Si les auteurs cités sont unanimes pour dire qu'il existe une corrélation étroite entre les périodes de sommeil 3 et 4 ou S. W. S. et les pics de secrétion, l'accord ne s'est pas fait sur les relations de ces pics avec les phases de sommeil paradoxal ou R. E. M. (Rapid Eye movement). PARKER et coll. (4) n'observent aucune corrélation alors que HONDA et coll. (14) prétendent observer une véritable inhibition de la secrétion de STH lors des phases de R. E. M.

Nous reviendrons plus loin sur ce fait.

b) On sait peu de chose du contrôle métabolique et de la régulation de ce pic.

Il a été établi en tout cas, que l'hyperglycémie (10, 13) ne modifiait pas cette secrétion. Contrairement à ce qui est observé chez le sujet éveillé, des taux circulants de glucose de 2 g par litre, n'empêchent pas la secrétion de sommeil de survenir. Il semble donc que le mécanisme de sommeil échappe à ce type de régulation.

D'autre part, l'absence de relation avec le taux circulant de glucose, de cortisol, d'insuline et d'acides gras libres, écarte toute hypothèse de régulation simple (telle que HUNTER (1) l'avait imaginé au début), entre le jeûne physiologique nocturne et les besoins de l'organisme. La secrétion de sommeil échappe à la loi du "substrate availability" ou du substrat disponible.

On peut donc dire actuellement que l'on ignore tout de la régulation de cette secrétion. Nous verrons plus loin dans quelle voie les recherches modernes devront s'orienter.

On sait néanmoins que le profil des pics de secrétion, leur nombre, leur amplitude, sont assez constants chez un même sujet, de même d'ailleurs que leur profil électro-encéphalographique de sommeil. On sait également (5, 11) qu'il existe une bonne corrélation entre l'amplitude du pic et les taux maxima de STH atteints lors des épreuves de stimulation par l'arginine. Cette observation a conduit à utiliser le dosage de STH pendant le sommeil comme test de dépistage des insuffisances de secrétion de l'hormone chez les enfants de petite taille (17).

c) Le mécanisme de la secrétion n'a fait l'objet d'aucun travail.

Le seul qui puisse être cité est celui de MULLER et coll. (6) portant sur les variations du contenu en STH de l'hypophyse de rat au cours du nycthémère. Ces auteurs ont noté une augmentation du contenu en STH des hypophyses, du matin jusqu'au soir, et les chiffres les plus élevés sont observés entre 18 et 21 heures (dans le milieu artificiel d'élevage, la lumière était éteinte à 20 heures). Aucune corrélation n'a pu être établie entre le rythme hypophysaire

et les taux hypothalamiques de G. R. F. (Growth hormone releasing factor). Ce travail est cité comme une tentative neuro-endocrinologique d'explication de la secrétion rythmique de STH, mais l'approche est bien lointaine puisqu'aucune référence n'est faite au sommeil et, à bien plus forte raison, au comportement électro-encéphalographique des animaux.

La deuxième voie de recherche, sûrement fructueuse mais encore à ses balbutiements, est l'étude des relations entre la situation métabolique de l'organisme et l'état de veille et de sommeil ; c'est par cette approche que, nous semble-t-il, on pourra expliquer la signification de cette secrétion de sommeil et son rôle.

Signification et rôle de la secrétion de sommeil

Une tentative d'explication peut être faite, pensons-nous, en nous appuyant sur les travaux des neuro-physiologistes du sommeil (8, 15). Dans un article-conférence, Ian OSWALD (9) a développé ses conceptions sur le rôle métabolique du sommeil. Le véritable sommeil comporte deux états physiologiques distincts : le sommeil orthodoxe ou stades III et IV ou encore SWS, et le sommeil paradoxal ou REM pendant lequel on observe hypotonie, érection, irrégularité de la tension artérielle, de la respiration, du rythme cardiaque, et c'est pendant cette période que semblent survenir les rêves. Pendant la phase de REM le débit sanguin cérébral augmente et le débit vasculaire diminue.

Une série d'expériences portant sur la disparition du REM chez des animaux ou des êtres humains soumis à des substances toxiques pour le cerveau, et sa réapparition après arrêt, avec une phase de rebond d'intensité et de durée variable, a conduit de nombreux neurophysiologistes à penser que le REM était le témoin d'une activité biochimique très spécifique de la cellule cérébrale. C'est pendant cette période du sommeil que le cerveau répare en quelque sorte, ses propres constituants : les auteurs rapportent également le pourcentage élevé de REM dans les premiers mois de la vie, où le cerveau est le siège d'un métabolisme intense. De même, après un accident cérébral vasculaire, il semble que les signes cliniques (en particulier une aphasie), ont d'autant plus de chance de réapparaître que le pourcentage de REM est plus grand

dans la phase qui suit l'épisode aigu.

Il semble par contre que le sommeil orthodoxe soit la phase de métabolisme non spécifique du cerveau. L'exemple le plus couramment cité est celui de l'augmentation très importante du pourcentage de sommeil orthodoxe après un exercice intense.

Finalement, les conclusions des neurophysiologistes sont les suivantes : le sommeil paradoxal est le témoin de synthèse variable dans le neurone cérébral ; ceci n'est encore qu'une hypothèse, mais est appuyé par les observations cliniques, par les observations biochimiques et les études électro-encéphalographiques du sommeil, par les observations physiologiques de modifications du flux sanguin cérébral.

Le sommeil orthodoxe, augmenté après un exercice musculaire, est caractérisé par une secrétion brutale de STH. C'est une période de "métabolisme périphérique". Ces hypothèses, appuyées sur des observations animales nombreuses, sont sûrement séduisantes.

Qu'apportent les études des endocrinologistes ?

Il y a une secrétion de STH au cours du sommeil, et celle-ci est caractéristique du sommeil orthodoxe. Mais nous avons vu que l'on n'avait pas pu prouver que le REM était une phase de sommeil de non-secrétion. Il est probable que l'inertie de la secrétion, la demi-vie de l'hormone et la relative brièveté des phases de REM empêcheront de le prouver. Il est d'ailleurs à noter que, même si le stade REM est une phase de non-secrétion de STH, aucune conclusion ne peut en être tirée sur l'indépendance éventuelle des synthèses protéiques cérébrales, vis à vis de la STH. Nous ne connaissons pas de travaux faisant état d'un contrôle hormonal particulier des synthèses protéiques du cerveau.

D'autre part, ZIR et coll. (7) n'ont pu prouver une augmentation de la secrétion de STH de sommeil survenant après un exercice physique prolongé. Il est vrai qu'il n'a pu constater une augmentation de SWS que chez quatre sujets sur dix.

Au terme de cette revue de la littérature, on ne peut que constater l'existence de cette secrétion de sommeil avec ses caractéristiques cliniques et ses corrélations électro-encéphalographiques. On ne peut qu'entrevoir actuellement un rôle de régulation du sommeil sur les besoins métaboliques du corps et même de ses différentes parties. Quel est, dans le cerveau, le centre responsable de la collection des informations nécessaires, de leur intégration et de l'émission des messages adéquats ? Ceci reste

.../...

encore absolument inconnu.

II - COMMENTAIRES SUR NOS RESULTATS

Deux aspects seront discutés : premièrement, l'apport de nos résultats à la connaissance de la secrétion de sommeil de STH chez l'enfant, deuxièmement, la valeur sémiologique de la secrétion de sommeil dans les maladies affectant la croissance.

1° Secrétion de STH pendant le sommeil chez l'enfant

Nous n'avons pas trouvé de travaux portant sur la secrétion de STH chez l'enfant. Les seules études parues sont publiées sous forme d'abstract (11, 14) et confirment nos propres résultats.

Cette secrétion existe donc chez l'enfant, et semble avoir les mêmes caractéristiques que chez l'adulte.

Elle se produit pendant les premières heures du sommeil, et le pic de secrétion peut être suivi d'autres pics qui sont inférieurs en intensité au premier.

Il semble que, comme chez l'adulte, le "profil" de secrétion soit semblable d'une nuit à l'autre, et que la hauteur des pics soit comparable pour un même sujet.

Nous avons mis également en évidence le fait que cette secrétion de sommeil n'est pas caractéristique du sommeil nocturne et qu'elle peut exister lors du sommeil d'après-midi.

D'après ce que nous avons vu dans le chapitre précédant, il aurait été interessant d'étudier les tranches d'âge de la vie entre 0 et 3 ans, de manière plus précise. Nous avons pu établir que le phénomène étudié existait chez quatre enfants au-dessous de 3 ans. Sur ce petit nombre de sujets examinés, nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives avec les enfants plus âgés. Les difficultés liées aux prélèvements de sang, et à l'appréciation clinique de la profondeur du sommeil au-dessous de un an, ont fait que nous n'avons pas étudié de nourrisson de cet âge. Pourtant, la situation métabolique particulière et le rythme de croissance très élevé, auraient rendu cette étude interessante. Nous ne pouvons pas dire à quel âge de la vie, ce mécanisme de secrétion est mis en place. Nous avons pu le mettre en évidence, en tout cas, chez un enfant de un an.

Un des aspects incomplet de notre étude est le fait que nous n'avons pu disposer d'enregistrement électro-encéphalographi...

... / ...

des sommeils. Aucun commentaire ne peut donc être fait sur les rapports entre le type de sommeil et le pic de STH. Ceci nous a conduit à être très prudent, et à rejeter un grand nombre de sujets pour lesquels la profondeur du sommeil n'était pas une certitude.

2° Secrétion de sommeil et pathologie

Plusieurs situations sont à considérer :

a) Au cours des affections qui altèrent la croissance mais qui ne modifient pas la secrétion de STH (telle qu'elle nous apparaît tout du moins, avec nos méthodes d'exploration), la secrétion de sommeil de la STH existe. Elle a les mêmes caractéristiques que chez l'enfant normal, elle atteint les mêmes valeurs et semble se produire aux mêmes temps du sommeil.

b) Dans les maladies où la secrétion de STH est gravement atteinte et rendue responsable de la petite taille, nous avons vu que la secrétion de sommeil peut s'observer. Bien entendu, elle est pathologique, atteignant toujours des chiffres au-dessous de 5 ng, mais semble survenir aux mêmes temps du sommeil que chez l'enfant normal. Ceci nous conduit à penser que chez ces enfants, ce type de régulation est maintenu mais ses effets sont nuls, du fait de l'anomalie hypothalamique ou hypophysaire.

c) La corrélation entre secrétion pendant le sommeil et secrétion sous stimulation, existe et semble excellente.

Nous avons vu qu'elle existait dans le groupe d'enfants normaux, et dans le groupe d'enfants insuffisants rénaux (tableau V). Précisons bien qu'il s'agit de groupes statistiques, et que le groupe d'enfants qui a permis l'étude des valeurs normales de STH pendant le sommeil, n'est pas le même que celui qui a "fourni" les valeurs normales de STH sous épreuve de stimulation par arginine et insuline.

Au cours des insuffisances de secrétion de STH, nous avons établi sur quelques cas, une relation qui nous semble bonne entre les deux types de secrétion. Ce fait est surtout frappant chez les quelques malades atteints d'insuffisance partielle en STH. Cette observation nous apporte, s'il en était besoin, la preuve de la réalité de ces valeurs plasmatiques dites "intermédiaires". Il n'est pas sans intérêt non plus, de remarquer que ces valeurs

... / ...

sont mesurées à l'occasion de variations physiologiques de l'hormone et qu'elles n'ont pas été provoquées par des "tests" de stimulation.

d) Dans ces conditions, quelle est la valeur sémiologique éventuelle de cette secrétion de sommeil ?

Nous avons établi dans le chapitre précédant, les corrélations entre les valeurs plasmatiques de sommeil et les tests de provocation qui font autorité dans le diagnostic d'insuffisance de secrétion de STH. Nous avons vu néanmoins que deux enfants de petite taille et trois enfants normaux sur les dix-sept étudiés, ne secrétaient pas de STH pendant les deux premières heures du sommeil, alors que leur secrétion sous arginine et insuline était normale.

Nous pensons donc que la secrétion de STH pendant le sommeil permet, lorsqu'elle est présente, d'éliminer une insuffisance de secrétion de STH. Par contre, l'absence d'élévation de la STH au cours du sommeil, ne permet pas de dire que l'enfant ne secrètera pas sous arginine et insuline.

Pratiquement, un protocole d'exploration pourrait être établi de la manière suivante : prélèvement à 8 heures, pose d'un cathéter entre 18 et 20 heures et prélèvement de sang 30, 60, 90 et 120 minutes après l'endormissement. Une telle épreuve imposerait malheureusement l'hospitalisation, alors que l'épreuve de stimulation telle que nous l'utilisons, peut être réalisée en une matinée à l'hôpital.

Finalement, l'intérêt de cette épreuve réside dans son caractère strictement physiologique. Il n'est pas impossible que dans l'avenir se dégagent des situations pathologiques où cette caractéristique apparaisse et permette de mieux cerner des problèmes de régulation anormale hypothalamo-hypophysaire de la STH et de ses relations avec les couches plus profondes du cerveau.

CONCLUSIONS

Au terme de cette étude, plusieurs conclusions peuvent être tirées.

L'hormone de croissance a été mesurée dans le plasma, au cours du sommeil, chez l'enfant normal et pathologique. Chez l'enfant normal, il existe un pic de secrétion de STH au cours du sommeil de nuit, mais aussi au cours du sommeil de jour, post-prandial. Les caractères de cette secrétion ont été décrits surtout en ce qui concerne le sommeil de nuit. Un certain nombre de points ont été précisés.

La secrétion de STH est observée dans une tranche d'âge allant de 1 à 15 ans. Elle survient entre 30 à 60 minutes après l'endormissement, dure une à deux heures. Chez les malades, où les prélèvements ont été suffisamment rapprochés, on a pu montrer qu'il existait un seul pic principal, suivi parfois de pics beaucoup moins importants. La secrétion a été observée chez quatorze enfants normaux sur dix-sept.

On a pu montrer également que chez neuf enfants atteints d'insuffisance rénale sévère, ce pic de secrétion existait également.

Dans tous ces cas, il existe une excellente corrélation entre le taux maximum de STH obtenu à l'acmé de la secrétion de nuit et la valeur maximale obtenue lors des tests à l'arginine et à l'insuline.

Dans les insuffisances en STH, soit isolées soit associées à d'autres déficits ante-hypophysaires, il semble exister également une bonne corrélation entre les taux de STH sous stimulation, et les valeurs plasmatiques du sommeil. En particulier, certains types de nanismes avec chiffres plasmatiques de STH au-dessous de 5 ng, mais mesurables et significatifs, ont été explorés et des chiffres identiques sont retrouvés 30 à 60 minutes après l'endormissement.

En conclusion, un aspect de la physiologie de la secrétion de STH est décrit. La bonne corrélation qui semble exister

... / ...

entre les valeurs de sommeil de la STH et les valeurs obtenues lors des épreuves classiques de stimulation, font que le simple dosage de la STH plasmatique après l'endormissement, peut permettre une étude de la secrétion de STH dans les retards de croissance. On a vu néanmoins que seule une réponse positive aurait de la valeur, et que sur le plan de sa réalisation pratique, le test n'était pas supérieur aux épreuves classiques de stimulation. Mais, il s'agit là d'une secrétion physiologique, ne faisant pas appel à des stimuli pharmacologiques. Lorsque la signification réelle de cette secrétion et son rôle dans la croissance et l'équilibre métabolique de l'organisme seront expliqués, il est possible que son étude soit nécessaire et qu'elle permette de mieux comprendre des relations physiologiques entre le cerveau, l'hypothalamus et l'hypophyse.

BIBLIOGRAPHIE

1. W. M. HUNTER et W. M. RIGAL :
The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in children and adolescents.
J. Endocrin., 1966, 34, 147

1 bis. W. M. HUNTER, J. A. R. FRIEND et J. A. STRONG :
The diurnal pattern of plasma growth hormone concentration in adults.
J. Endocrin 1966, 34, 139

2. H. J. QUABBE, E. SCHILLING, H. HELGE :
Pattern of growth hormone secretion during a 24 hour fast in normal adults.
J. Clin. Endocrin. Metabol., 1966, 26, 1173

3. Y. TAKAHASHI, D. M. KIPNIS and W. H. DAUGHADAY :
Growth hormone secretion during sleep.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 2079

4. D. C. PARKER, J. F. SASSIN, J. W. MACE, R. W. GOTLIN et L. G. ROSSMAN :
Human growth hormone release during sleep. Electro-encephalographic correlation.
J. Clin. Endocrin., 1969, 29, 871

5. D. C. PARKER, J. W. MACE, R. W. GOTLIN and L. G. ROSSMAN :
Nycthemeral variation of human growth hormone in plasma.
J. Clin. Invest., 1968, 47, 76a (abstr.)

6. E. E. MULLER, G. GIUSTINA, D. MIEDICO, A. PECILE, D. COCCHI and F. WANG KING :
Circadian pattern of bioassayable and radioimmunoassayable growth hormone in the pituitary of female rats.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, 135, 934

7. L. M. ZIR, R. A. SMITH and D. C. PARKER :
Human growth hormone release in sleep : effect of day time exercise.
J. Clin. Endocrin., 1971, 32, 662

8. I. OSWALD :
Sleep, the great restorer.
New Scient., 1970, 46, 170

9. I. OSWALD :
Human brain protein, drugs and dream.
Nature, 1969, 223, 893

10. W. P. VANDER LAAN, D. C. PARKER, L. G. ROSSMAN and E. F. VANDER LAAN
Implications of growth hormone release in sleep.
Metabol., 1970, 19, 891

11. J. W. MACE, R. W. GOTLIN and P. BECK :
Sleep-related human growth hormone (GH) release : A test of physiologic growth hormone secretion in children.
Clin. Res., 1971, 19, 203

... / ...

12. G. ROSSELIN, J. DOLAIS et P. FREYCHET :
Adsorbances in hormone assay.
VII Congrès international de biologie clinique,
Genève, 1969.
C. R. Congrès, Karger édit., 1970, pp. 136-147

13. D. C. PARKER and L. G. ROSSMAN :
Human growth hormone release in sleep : non suppression by acute hyperglycemia.
J. Clin. Endocrin., 1971, 32, 65

14. Y. HONDA, K. TAKAHASHI, S. TAKAHASHI, K. AZUMI, M. TRIE, M. SAKUMA, T. TSUSHIMA, K. SHIZUME :
Growth hormone secretion during nocturnal sleep in normal subjects.
J. Clin. Endocrin. Metab., 1969, 29, 20 X

15. J. A. HOBSON :
Sleep : Biochemical aspects.
New Engl. J. Med., 1969, 281, 1468

16. Second international symposium on growth hormone.
Excerpta Medica int. Cong. ser. n° 236 - 118

17. J. W. MACE, R. W. GOTLIN, J. F. SASSIN, D. C. PARKER and L. G. ROSSMAN :
Usefulness of post sleep human growth hormone release as a test of physiologic growth hormone secretion.
J. Clin. Endocrin., 1970, 31, 225

18. S. A. BERSON, R. S. YALOW :
Immunoassay of protein hormones.
in : The Hormones. Academic Press Edit., New York, 1964, 4, 1014

19. W. M. HUNTER, F. C. GREENWOOD :
Preparation of iodine 131 labelled human growth hormone of high specific activity.
Nature, 1962, 194, 4827

20. R. PENNY, R. M. BLIZZARD and W. T. DAVIS :
Sequential arginine and insuline tests.
J. Clin. Endocrin., 1969, 29, 1499

Vu, le Président de Thèse
Professeur Pierre ROYER

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur Henri JEROME

Vu, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris

Vu, le Président de Thèse
Professeur Pierre ROUYER

Vu, le Doyen de la Faculté,
Professeur Denis DERCHE

Vu, et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris